Alojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Bir Hastada *Aspergillus* ve *Nocardia* Koinfeksiyonu

Aspergillus *and* Nocardia *Coinfection in a Patient With Allogeneic Stem Cell Transplantation*

Halime Araz[1], Aysel Kocagül-Çelikbaş[1], Gülşen Hazırolan[2], Simten Dağdaş[3], Funda Ceran[3], Ebru Taşpınar[1], Merih Urlu[3], Kürşat Güneş[4], Gülsüm Özet[3]

[1]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[4]Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Bu bildiride alojenik kök hücre nakli yapılan ve sonrasında graft *versus* host hastalığı nedeniyle yoğun immünosüpresif tedavi alan bir hastada birlikteliği nadir görülen *Aspergillus* ve *Nocardia* koinfeksiyonu sunulmuştur. Klinisyen ve laboratuvar işbirliğinin nadir olan infeksiyonlarda bile erken tanı sağladığı ve hedefe yönelik tedavinin sağkalıma etkisi vurgulanmak istenmiştir.
Klimik Dergisi 2019; 32(2): 195-9.

Anahtar Sözcükler: *Aspergillus*, *Nocardia*, koinfeksiyon, alojenik kök hücre nakli.

Abstract

In this report, we present a rare case of *Aspergillus* and *Nocardia* coinfection in a patient who underwent extensive immunosuppressive treatment due to graft *versus* host disease after allogeneic stem cell transplantation. We would like to emphasize the effect of targeted treatment on patient survival, and importance of collaboration between clinicians and laboratory professionals in providing early diagnosis even in rare infections.
Klimik Dergisi 2019; 32(2): 195-9.

Key Words: *Aspergillus*, *Nocardia*, coinfection, allogeneic stem cell transplantation.

Giriş

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı infeksiyonlar mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindendir (1). Kök hücre nakli (KHN) yapılan hastalarda infeksiyonlar, transplantasyon öncesi dönemde uygulanan hazırlama rejimleri, uzun süreli ciddi mukozit, transplantasyon sonrası dönemde gelişen nötropeninin süresi ve derinliği, nötrofil işlevlerinin bozulması, graft *versus* host hastalığı (GVHD) gelişmesi gibi faktörlerin etkisiyle sık görülmektedir (2,3).

Engrafman sonrası geç dönemde (100 günden sonrası) görülen infeksiyonlar için en önemli risk faktörü kronik GVHD'dir. Bu olgularda immün yetmezlik devam ederken, fonksiyonel aspleninin de etkisiyle kapsüllü bakterilerin neden olduğu infeksiyonların yanı sıra başta *Aspergillus* olmak üzere invazif küf mantarlarına bağlı gelişen infeksiyonlar ve varisella-zoster virusu infeksiyonları görülebilir (2-6).

Bu bildiride prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi (PreB-ALL) tanısıyla 14 ay önce KHN yapılan bir olguda erken dönemde tanı konan ve başarıyla tedavi edilen bir *Nocardia* ve *Aspergillus* koinfeksiyonu sunulmuş, immünosüprese olgularda mikrobiyoloji laboratuvarıyla

ORCID iDs of the authors: H.A. 0000-0003-4774-5950; A.K.Ç. 0000-0002-7448-5210; G.H. 0000-0003-4546-9729; S.D. 0000-0003-0901-2043; F.C. 0000-0003-3173-7614; E.T. 0000-0001-8123-8827; M.U. 0000-0001-9956-1569; K.G. 0000-0001-5522-8342; G.Ö. 0000-0003-2658-5978

Cite this article as: Araz H, Kocagül-Çelikbaş A, Hazırolan G, *et al.* [Aspergillus and Nocardia coinfection in a patient with allogeneic stem cell transplantation]. *Klimik Derg.* 2019; 32(2): 195-9. Turkish.

12. Febril Nötropeni Simpozyumu (27-29 Ekim 2017, Ankara)'nda bildirilmiştir.
Presented at the 12th Symposium of Febrile Neutropenia (27-29 October 2017, Ankara).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Halime Araz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta/E-mail: halimecavlak@gmail.com

(Geliş / Received: 20 Temmuz / July 2018; Kabul / Accepted: 24 Ocak / January 2019)
DOI: 10.5152/kd.2019.42

yakın işbirliğinin önemi ve hedefe yönelik tedavinin sağ kalıma etkisi tartışılmıştır.

Olgu

PreB-ALL tanısıyla, tam uyumlu kardeşten alojenik KHN yapılan, 37 yaşında erkek hasta, 2016 yılı aralık ayında, KHN'den 14 ay sonra ateş yüksekliği, ciddi solunum sıkıntısı, öksürük ve balgam şikayetiyle İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne yatırıldı. Bu dönemde göz, cilt, karaciğer, akciğer ve mesane tutulumlu GVHD nedeniyle Hematoloji Kliniği tarafından takip edilen olgu, dört aydır mikofenolat mofetil (500 mg/gün) ve iki aydır metil prednizolon (40 mg/gün) kullanmaktaydı. Aynı dönemde flukonazol, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT), siprofloksasin, HBsAg pozitifliği nedeniyle tenofovir disoproksil fumarat profilaksisi ve valgansiklovir idame tedavisi almaktaydı.

Fizik muayenede, vücut sıcaklığı 38°C olup, takikardi ve takipnesi mevcuttu. Bilateral akciğer alanlarında yaygın ince raller ve sol akciğer alt zonda tuber sufl duyuldu. Her iki bacakta belirgin pretibial ödem saptandı. Lökosit sayısı 15 300/mm^3, nötrofil sayısı 12 500/mm^3, C-reaktif protein (CRP) 229 mg/lt bulundu. Akciğer grafisinde sağ akciğer orta ve üst zonda kama şeklinde infiltrasyon alanı içinde kavite izlenimi yaratan lezyon, sol akciğer bazalinde non homojen infiltrasyon saptandı (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral üst loblarda ve sol alt lobda kavitasyon gösteren nodüller ve geniş konsolide alanlar saptandı (Resim 2).

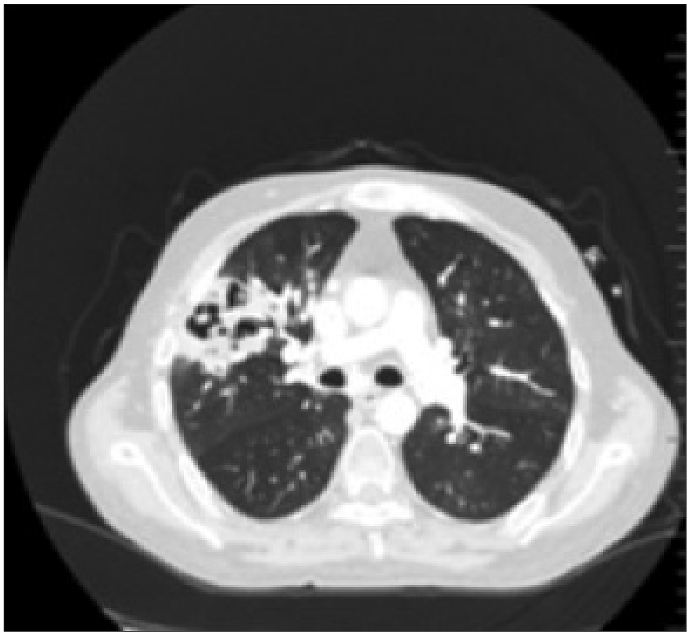
Balgam yaymaları ve kültür örnekleri alınan hastaya meropenem ve lipozomal amfoterisin B (5 mg/kg/gün) başlandı. Yapılan balgam yaymasında her alanda 8-10 lökosit saptandı. Modifiye Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemiyle boyanan balgam preparatında zayıf aside dirençli boyanmış *Nocardia* benzeri dallanan basiller görüldü (Resim 3). Balgam örnekleri, mantar besiyerleri de dahil olmak üzere uygun besiyerlerine ekilerek uzun süreli inkübasyona alındı.

Boyalı preparatta *Nocardia* düşündürebilecek aside dirençli basiller görülmesi nedeniyle tedavi imipenem, amfoterisin B ve TMP-SXT şeklinde düzenlendi. Kaviter lezyonlara neden olabilecek stafilokok infeksiyonlarını da kapsamak üzere tedaviye linezolid eklendi. Metil prednizolon ve mikofenolat mofetil, dozu azaltılarak kesildi. İlaç etkileşimlerine göre doz ayarı yapılarak takrolimus tedavisine geçildi.

Tedaviye devam edilirken balgam kültüründe *Nocardia* sp., *A. terreus* ve *Candida krusei* üredi. *C. krusei* üremesi kolonizasyon olarak değerlendirildi. *A. terreus*'un mikrobiyolojik tanımlanması makroskopik ve mikroskopik özelliklerine göre yapıldı. Makroskopik olarak Sabouraud dekstroz agarında tarçın renginde küf kolonileri gözlendi. Kolonilerinden laktofenol pamuk mavisiyle preparat hazırlandı. Mikroskopik incelemesinde bölmeli hifler, uçlarında küresel veziküller olan duvarları düzenli konidyoforlar, çift sıralı fialidler ve bu yapıların vezikülün 3/4'ünü kapladığı gözlendi. Antifungal duyarlılık testleri, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda amfoterisin B, itrakonazol ve vorikonazol için sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle, anidulafungin için ise gradyan test yöntemiyle yapıldı. *A. terreus*'un amfoterisin B, itrakonazol, vorikonazol ve anidulofungin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri sırasıyla 4 µg/ml, 0.25 µg/ml, 0.5 µg/ml, 0.125 µg/ml olarak saptandı. *C. krusei*'nin tanımlanması "matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry" ile yapıldı. *C. krusei*'nin amfoterisin B, itrakonazol, vorikonazol ve anidulafungin MİK değerleri sırasıyla 0.25 µg/ml, 0.125 µg/ml, 0.015 µg/ml, 0.03 µg/ml olarak saptandı.

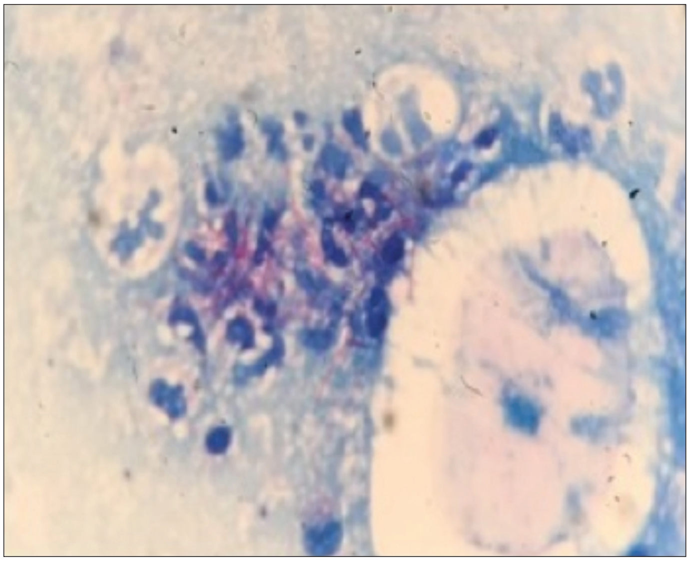


Resim 1. Akciğer grafisinde sağ akciğer orta ve üst zonda kama şeklinde infiltrasyon alanı içinde kavite izlenimi yaratan lezyon ve sol akciğer bazalinde nonhomojen dansite artışı.

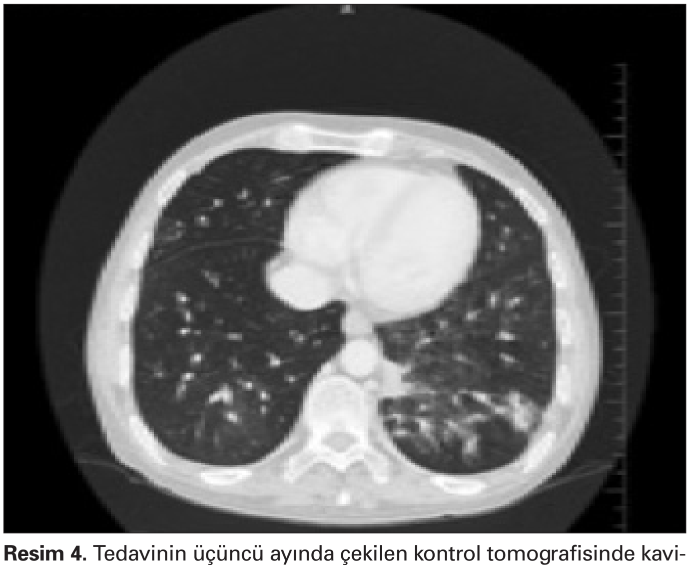


Resim 2. Toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral üst loblarda ve sol alt lobda kavitasyon gösteren nodüller ve geniş konsolide alanlar.

Kanlı agarda makroskopik olarak besiyeri yüzeyinden yukarı doğru büyüyen, havai miçelyumlu, kenarları R tipinde



Resim 3. Balgamda modifiye Ehrlich-Ziehl-Neelsen yöntemiyle zayıf aside dirençli boyanmış morfolojileri *Nocardia* ile uyumlu dallanan basiller.



Resim 4. Tedavinin üçüncü ayında çekilen kontrol tomografisinde kaviter görünüm ve konsolidasyon alanlarında belirgin gerileme.



Resim 5. Tedavinin yedinci ayında çekilen kontrol tomografisinde kaviter görünüm ve konsolidasyon alanlarında belirgin gerileme.

tebeşir beyazı renginde koloniler üredi. Kolonilerden hazırlanan preparatın Gram boyamasında tesbih tanesi şeklinde dizilmeyle oluşmuş, dallanan Gram-pozitif basiller ve modifiye EZN boyamasında aside dirençli ince uzun dallanan filamantöz basiller saptandı. Bu makroskopik ve mikroskopik özelliklere göre üreyen mikroorganizma *Nocardia* cinsinden bakteriler olarak tanımlandı. Tür düzeyinde idantifikasyon yapılamadı.

A. terreus' un amfoterisin B'ye doğal dirençli olduğu göz önüne alındı ve tedavinin on ikinci gününde amfoterisin B kesilerek vorikonazol tedavisine geçildi. Tedavinin sekiz ve on beşinci gününde balgam kültürlerinde *Nocardia* sp., *A. terreus* ve *C. krusei* üremeleri devam etti. Tedavinin yirminci gününde alınan balgam kültüründe ise *Nocardia* sp. ve *A. terreus* üremesi olmadı.

Üç gün üst üste Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı'na gönderilen balgam örneklerinde mikobakteri üremedi. *Mycobacterium tuberculosis* polimeraz zincir reaksiyonu testi ve QuantiFERON® testi negatif olarak sonuçlandı. İdrar ve kan kültüründe üreme olmadı. CMV polimeraz zincir reaksiyonu negatif saptandı. Serum galaktomannan düzeyi 3.66 ng/ml olarak saptandı. Galaktomannan pozitifliği tedavinin yirmi ikinci gününe kadar devam etti. Hastanın ateşi uygulanan tedaviyle düştü; solunum sıkıntısı azaldı. Ultrafiltrasyon uygulamalarını takiben plevral sıvısı, asiti ve pretibial ödemi belirgin olarak geriledi. *Nocardia*'nın tutulum yerleri göz önüne alınarak yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde beyin parankiminde herhangi bir tutulum yoktu.

Linezolid ve imipenem tedavisi on dördüncü günde kesildi. Vorikonazol ve TMP-SXT tedavisine oral olarak devam edildi. Tedavinin üçüncü ve yedinci ayında yapılan kontrollerde hastanın genel durumu düzelmişti. Tedavinin üçüncü (Resim 4) ve yedinci ayında çekilen kontrol bilgisayarlı tomografilerinde kaviter görünüm ve konsolidasyon alanlarında belirgin gerileme izlendi (Resim 5). Tedavinin sekizinci ayında TMP-SXT ve vorikonazol tedavileri kesildi. Vorikonazolle sekonder profilaksiye geçildi. Antimikrobiyal tedavi kesildikten sonra hastanın klinik durumunda bozulma olmadı.

İrdeleme

KHN yapılan olgularda gelişebilen GVHD tablosu infeksiyonlarla karışabilmekte ve uzun süreli immünosüpresif ajan kullanımı gerektirmesi nedeniyle infeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. İmmünosüpresif tedavi alan hastaların febril ataklarında infeksiyonların erken tanısı ve tedavisi hayat kurtarıcıdır.

Aspergillus türleri immünosüprese konaklarda en sık infeksiyon etkeni olan küf türü mantarlardır. Konağa solunum sistemi, hasarlı cilt ya da operatif yaralar, kornea ve kulak yoluyla girebilir. Yüzde 80-90 oranında akciğerde nodüler görünümde multipl lezyon ve difüz pulmoner infiltrasyona neden olabilir (7). İnvazif aspergilloz (İA) olgularında balgamın mikroskopik değerlendirilmesinin duyarlılığı en iyi koşullarda %50 civarındadır (8). Mikolojik tanı için balgam kültüründe üremenin duyarlılığı %15-69 arasında değişmektedir (9). Çalışmalarda balgamda üreyen *Aspergillus* suşlarının bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerindeki üremelerle %93

oranında benzerlik gösterdiği bildirilmektedir (10). Balgam kültüründeki üremeler klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde anlamlıdır. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü Mikozlar Çalışma Grubu (EORTC/MSG) kriterlerine göre riskli konakta, radyolojik bulgular, serolojik testler, BAL ve/veya balgam kültüründe üreme olması bizim hastamızda olduğu gibi invazif mantar infeksiyonu tanısı koydurur (11). Mikrobiyoloji laboratuvarıyla uygun iletişim sağlanarak örneklerin uygun vasatlara ekilmesi ve yeterli süre inkübe edilmesi sağlanamazsa mikroorganizmanın üretilmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Febril nötropenik hastalarda görülen İA etkenlerinin duyarlıklılıkları farklı olduğu için klinik örneklerde *Aspergillus* üremesi gözlendiğinde tür tayini yapılması tedavinin düzenlenmesi açısından önem taşımaktadır. Sunulan olgunun balgam boyamasında *Aspergillus* ile uyumlu bulgu görülmemesine rağmen mantar kültüründe üreme olması klinikle laboratuvar işbirliğinin önemini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Nocardia'lar fırsatçı mikroorganizmalar olup, sıklıkla hücresel immüniteyle ilgili defekti olan olgularda inhalasyon yoluyla alınarak pnömoni ve merkezi sinir sistemi infeksiyonuna neden olurlar (12). İnvazif *Aspergillus* infeksiyonu olan olgularda kaviter lezyonlarda yerleşerek koinfeksiyon etkeni olabilirler (13). Literatürde *Aspergillus* ve *Nocardia*'nın birlikte infeksiyon oluşturduğu olgu sunumları mevcuttur (6,14-20).

Bir boğulma vakası hariç (17) literatürde rastladığımız tüm olgularda sunduğumuz olguyla benzer olarak altta yatan immünosüpresyon veya steroid kullanımı mevcuttur. Bu olgulara bakıldığında sadece bir olguda balgam kültüründe üremeyle, diğerlerinde BAL ve/veya biyopsi örneklerinin değerlendirilmesiyle tanı koyulduğu görülmektedir (6,14-20). Sunduğumuz olguda balgam kültüründeki üremelerle tanı konmuştur.

Klinik örneklerde *Nocardia*'nın üremesi ikiyle yedi gün arasında olabileceğinden iyi bir mikroskopik inceleme erken tedavi başlanması açısından çok önemlidir (21,22). Alınan klinik örneklerin Gram boyamasında nötrofillerle birlikte tipik dallanan çomak görünümünün saptanması *Nocardia* infeksiyonu için şüphe uyandırmalıdır. Modifiye EZN ile boyanma özelliği ise morfolojik olarak benzeyen diğer aktinomisetlerden ayrılmasını sağlar (12,21,23). Kültür sonuçlarıyla desteklenen bakteriyolojik doğrulama kesin tanı için önemlidir (24). Olgumuzun kliniğe yattığı sırada alınan ve klinik laboratuvarında değerlendirilen balgam örneğinde *Nocardia*'dan şüphelenilmesi olgunun erken dönemde tedavisinin düzenlenmesi açısından yol gösterici olmuştur.

KHN yapılan hastaların febril ataklarında başlanması önerilen ampirik tedavi protokolleri bellidir ve çoğu zaman erken dönemde başlanan ampirik tedaviyle başarılı sonuçlar almak mümkündür. Ancak sunulan olguda olduğu gibi rutinden farklı bir etkenin de sorumlu patojenler arasında yer aldığı infeksiyon ataklarında uygun tedavinin planlanmasında laboratuvar desteği ayrı bir önem taşımaktadır. Olgumuzun tedavisine akciğerde kaviter lezyon oluşturma potansiyeli olan stafilokokları kapsamak üzere eklenmiş olan linezolid, hemen hemen bilinen tüm patojen *Nocardia* türlerine karşı oldukça etkilidir. Disemine ve santral sinir sistemi nokardiyozu olan hastaların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (25). Bu nedenle olgunun sağ kalımına önemli katkı sağlamıştır. Ancak KHN yapılan olgularda kemik iliği depresyonu yapan bir ajanın uzun süreli kullanımı uygun değildir.

Nocardia infeksiyonlarının tedavisinde sülfonamidler en etkili ve en sık kullanılan ilaçlardır (26). Pulmoner veya multifokal (santral sinir sistemi dışı) *Nocardia* infeksiyonu olan immünosüprese hastalar 6-12 aylık antimikrobiyal tedaviyle başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (27). Olgumuzun balgam yaymasında *Nocardia*'yı düşündüren aside dirençli basillerin saptanması, *Nocardia* infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek ajan olan TMP-SXT'nin erken dönemde eklenmesi açısından önemli olmuştur. *Nocardia*'nın tür tayini yapılamaması ise tedavi düzenlenmesi açısından bir dezavantaj olmuştur.

Pulmoner İA'nın ilk basamak tedavisi için tercih edilen ajanlar, isovukonazol ve vorikonazol iken, tedavide lipozomal amfoterisin B'in yeri daha geri plandadır (19). Tedavi süresi, klinik iyileşme, immünosüpresyon derecesi ve görüntüleme tetkikleri eşliğinde alınan tedavi yanıtına göre değerlendirilmelidir (8). Literatürde sunulan olguların durumları stabilleştikten sonra en az altı hafta daha tedavi gördüğü, bazı vakalarda tedavinin bir yıla kadar uzatıldığı, tedavide sıklıkla vorikonazol veya posakonazol tercih edildiği görülmektedir. Bu olgulardan sadece ikisinin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (18,19,28-31). Olgumuz üç ay aralarla kontrole çağrılmış, yedinci ay kontrolünde klinik ve radyolojik iyileşmenin sağlandığı düşünülerek antifungal tedavi sonlandırılmış, sekonder profilaksiye geçilmiştir. İmmünosüpresyonu ağır olan ve uzun süren hastalarda İA relaps ihtimali olduğu için, çalışmalar az sayıda vaka içeren çalışmalara sekonder profilaksi ve ilaç seçeneği olarak vorikonazol önerilmektedir. Ancak sekonder profilaksi süresiyle ilgili kesin bir öneri yoktur (32,33). GVHD tanısıyla takip edilen olguların infeksiyonlarının tedavisi planlanırken kullanmakta oldukları immünosüpresif ajanlarla olası ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak, gereğinde tedavi modifikasyonları ve gerekli doz ayarlamalarının yapılması unutulmamalıdır. Eğer dikkat edilmezse ciddi ilaç yan etkileriyle karşılaşmak mümkündür. Olgumuz bu açıdan da değerlendirilerek gerekli tedavi modifikasyonları yapılmıştır.

Sonuç olarak, klinikte *Aspergillus* ve *Nocardia* infeksiyonunun birlikteliği nadir görülmektedir. Her mikrobiyoloji laboratuvarında yapılabilen basit bir tanı metodu olan balgam yayması ve boyamaları erken tanı ve tedavi açısından klinisyene yol gösterici olabilir. Tanıda farklı etkenleri akılda tutmak, tanı algoritmalarını atlamamak, hastanın özelliklerini belirterek laboratuvarla iletişim içinde olmak immünosüprese hastalarda *Nocardia* ve *Aspergillus* gibi tedavisi zor infeksiyonlarda bile başarının artmasına katkı sağlayacaktır. Bu nedenle klinik-laboratuvar işbirliğinin önemi asla göz ardı edilmemelidir.

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Neuburger S, Maschmeyer G. Update on management of infections in cancer patients and stem cell transplant patients. *Ann Hematol.* 2006; 85(6): 345-56. [CrossRef]
2. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplanta-

tion recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(10): 1143-238. [CrossRef]
3. Mir MA, Battiwalla M. Immune deficits in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Mycopathologia*. 2009; 168(6): 271-82. [CrossRef]
4. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 20(3): 545-61. [CrossRef]
5. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 16(2): 87-9. [CrossRef]
6. Al-Anazi KA, Aljurf MD, Al-Mohareb FI, Al-Dabal L, Zaitoni M, Halim M. Successful management of invasive pulmonary nocardiosis and aspergillosis in a patient with T-cell lymphoma: a case report. *Clin Med Case Rep*. 2008; 1: 65-71. [CrossRef]
7. Sayın-Kutlu S, Sarı İ. Hematolojik kanserli ve hematopoetik kök hücre transplantasyonlu hastalarda akciğerin mantar infeksiyonlarına klinik yaklaşım. *Klimik Derg*. 2008; 21(Suppl. 2): 3-10.
8. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, *et al.* Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(Suppl. 1): e1-e38. [CrossRef]
9. Jantunen E, Piilonen A, Volin L, *et al*. Diagnostic aspects of invasive Aspergillus infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25(8): 867-71. [CrossRef]
10. Escribano P, Marcos-Zambrano LJ, Peláez T, *et al*. Sputum and bronchial secretion samples are equally useful as bronchoalveolar lavage samples for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in selected patients. *Med Mycol*. 2015; 53(3): 235-40. [CrossRef]
11. Hoenigl M, Strenger V, Buzina W, *et al.* European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(8): 2029-33. [CrossRef]
12. Sorrell TC, Mitchell DH, Iredell JR. Nocardia species. *In:* Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 2853-55.
13. Carter JM, Green WR, Callender CO, Peters B. Pulmonary cavitation with Nocardia and Aspergillus in a renal transplant patient. *J Natl Med Assoc.* 1990; 82(7): 527-31.
14. Hamadani M, Benson DM Jr, Blum W, Garzon R, Devine SM. Pulmonary Nocardia and Aspergillus co-infection in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Transpl Infect Dis.* 2008; 10(1): 24-6. [CrossRef]
15. Uppal G, Potula R, Truant AL. Nocardia and Aspergillus pulmonary infection in a patient on long-term steroid treatment: case report and literature review. *Clinical Microbiology Newsletter.* 2015; 37(5): 35-9. [CrossRef]
16. Varma PP, Chugh S, Gupta KL, Sakhuja V, Chugh KS. Invasive pulmonary aspergillosis and nocardiosis in an immunocompromised host. *J Assoc Physicians India*. 1993; 41(4): 237-8.
17. van Dam AP, Pruijm MT, Harinck BI, Gelinck LB, Kuijper EJ. Pneumonia involving Aspergillus and Rhizopus spp. after a near-drowning incident with subsequent Nocardia cyriacigeorgici and N. farcinica coinfection as a late complication. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24(1): 61-4. [CrossRef]
18. Cabada MM, Nishi SP, Lea AS, *et al*. Concomitant pulmonary infection with Nocardia transvalensis and Aspergillus ustus in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(8): 900-3. [CrossRef]
19. Alonso-Sierra M, Calvo M, González-Lama Y. Nocardia and Aspergillus coinfection in a patient with ulcerative colitis during golimumab therapy [Letter]. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(9): 1127-8. [CrossRef]
20. Brown JM, McNeil MM. Nocardia, Rhodococcus, Gordonia, Actinomadura, Streptomyces, and other aerobic actinomycetes. *In:* Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2005: 502-31.
21. Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev*. 1994; 7(2): 213-64. [CrossRef]
22. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19(2): 259-82. [CrossRef]
23. Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(10): 4497-501. [CrossRef]
24. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA. Clinical experience with linezolid for the treatment of Nocardia infection. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(3): 313-8. [CrossRef]
25. Brown-Elliott BA, Biehle J, Conville PS, *et al*. Sulfonamide resistance in isolates of Nocardia spp. from a US multicenter survey. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(3): 670-2. [CrossRef]
26. Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(4): 403-7. [CrossRef]
27. Hızel K, Çağlar K, Yılmaz F. Türkiye'de iç organ ve beyin tutulumuyla seyreden nokardiyoz olguları. *Flora*. 2002; 7(1): 28-32.
28. Guliyeva G, Pullukçu H, Taşbakan MS, *et al.* Nokardiyoz: 16 hastanın değerlendirilmesi. *Flora.* 2016; 21(2): 57-63.
29. Balcı G, Mertoğlu A, Tellioğlu E, Taymaz Z. Akciğer adenokarsinomlu olguda gelişen pulmoner nokardiyozis ve spontan sekonder pnömotoraks. *Türkiye Klinikleri Akciğer Arşivi.* 2014; 15(2): 74-8.
30. Yildiz O, Alp E, Tokgoz B, *et al.* Nocardiosis in a teaching hospital in the Central Anatolia region of Turkey: treatment and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(6): 495-9. [CrossRef]
31. Doğan Çelik A, Yuluğkural Z, Gürcan Ş, Ünlü E, Bozbuğa M, İmmunkompetan bir hastada gelişen serebral nokardiyoz. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2010; 40(1): 11-5.
32. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, *et al.* Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33(9): 943-8. [CrossRef]
33. Masamoto Y, Nannya Y, Kurokawa M. Voriconazole is effective as secondary antifungal prophylaxis in leukemia patients with prior pulmonary fungal disease: case series and review of literature. *J Chemother*. 2011; 23(1): 17-23. [CrossRef]